SURUNKALI FILADELFİYA XROMOSOMASIGA MANFIY MIELOPROLIFERATIV NEOPLAZIYALAR PATOGENEZINING MOLEKULYAR-GENETIK, EPIGENETIK VA YALLIG‘LANISHGA ASOSLANGAN MEXANIZMLARI: JAK–STAT SIGNAL YO‘LI, KLONAL GEMATOPOEZ VA SUYAK KO‘MIGI MIKROMUHITINING O‘ZARO TA’SIRI

Jakhonov Azizbek Xolmirzaevich (European Medical University, Toshkent davlat tibbiyot universiteti)

Abduqayumova Gulnora Jahongir qizi (European Medical University, Stomatologiya fakulteti, 3-kurs 305-A guruh talabasi)

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi. Surunkali mieloproliferativ neoplaziyalar (SMN) gematopoetik o‘zak hujayralarning klonal ko‘payishi, mieloid qator hujayralarining ortiqcha ishlab chiqarilishi hamda hujayra ichidagi proliferativ va yallig‘lanishga oid signal yo‘llarining buzilishi bilan tavsiflanadigan geterogen gematologik kasalliklar guruhidir. Filadelfiya xromosomasiga manfiy klassik mieloproliferativ neoplaziyalar — politsitemiya vera, essensial trombotsitemiya va birlamchi mielofibroz — patogenezida JAK2, CALR va MPL genlaridagi somatik mutatsiyalar muhim o‘rin tutadi. Ushbu kasalliklarning rivojlanishi faqat alohida genetik o‘zgarishlar bilan cheklanmay, qo‘shimcha mutatsiyalar, epigenetik regulyatsiyaning buzilishi, surunkali yallig‘lanish, immun tizim disfunksiyasi va suyak ko‘migi mikromuhitining qayta shakllanishi bilan ham belgilanadi.

Maqsad. Surunkali Filadelfiya xromosomasiga manfiy mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezining asosiy molekulyar-genetik, epigenetik, hujayraviy va immunologik mexanizmlarini zamonaviy ilmiy ma’lumotlar asosida tizimli tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Maqola narrativ ilmiy sharh shaklida tayyorlandi. PubMed, PMC va boshqa ilmiy manbalarda e'lon qilingan sharh maqolalar hamda patogenezga oid tadqiqotlar tahlil qilindi. JAK2, CALR, MPL, TET2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, TP53 va boshqa genlar, JAK–STAT, PI3K–AKT, RAS–MAPK signal yo'llari, yallig'lanish mediatorlari hamda suyak ko'migi stromal komponentlari bilan bog'liq ma'lumotlarga ustuvor ahamiyat berildi.

Natijalar. Tahlil natijalari SMN patogenezi ko'p bosqichli biologik jarayon ekanligini ko'rsatadi. JAK2, CALR yoki MPL bilan bog'liq driver mutatsiyalar sitokin signallarining nazoratsiz faollashuviga va klonal gematopoezga olib keladi. Qo'shimcha genetik va epigenetik o'zgarishlar klonning biologik xususiyatlarini o'zgartirib, kasallik fenotipi, fibroz, tromboz va ikkilamchi o'tkir mieloid leykozga transformatsiya xavfiga ta'sir ko'rsatadi. Surunkali yallig'lanish va suyak ko'migi mikromuhitidagi o'zgarishlar esa patologik klonning saqlanishi va kengayishini qo'llab-quvvatlaydi.

Kalit so'zlar: surunkali mieloproliferativ neoplaziyalar, politsitemiya vera, essensial trombotsitemiya, birlamchi mielofibroz, JAK2 V617F, CALR, MPL, JAK–STAT, klonal gematopoez, epigenetik o'zgarishlar, sitokinlar, surunkali yallig'lanish, suyak ko'migi mikromuhiti, mielofibroz, tromboz.

1. KIRISH (INTRODUCTION)

1.1. Muammoning dolzarbligi

Surunkali mieloproliferativ neoplaziyalar gematopoetik o'zak hujayralardan kelib chiqadigan klonal mieloid kasalliklar bo'lib, ularda bir yoki bir nechta mieloid qator hujayralarining ko'payishi, differensiyalanishi va funksional faolligi buziladi. Zamonaviy gematologiyada ushbu kasalliklar nafaqat periferik qonda eritrotsitlar, leykotsitlar yoki trombotsitlar sonining ortishi bilan tavsiflanadigan holatlar, balki molekulyar darajada rivojlanadigan klonal neoplastik jarayonlar sifatida qaraladi [1, 2].

Filadelfiya xromosomasiga manfiy klassik mieloproliferativ neoplaziyalarning asosiy shakllariga quyidagilar kiradi:

politsitemiya vera (PV);

essensial trombotsitemiya (ET);

birlamchi mielofibroz (BMF).

Ushbu uch kasallik umumiy molekulyar mexanizmlarga ega bo‘lsa-da, klinik kechishi, suyak ko‘migi morfologiyasi, hujayralar tarkibidagi o‘zgarishlar va uzoq muddatli asoratlari bilan farqlanadi. Politsitemiya verada eritroid qatorning ustun proliferatsiyasi, essensial trombotsitemiyada megakariotsitar qatorning ko‘payishi, birlamchi mielofibrozda esa atipik megakariotsitlar proliferatsiyasi, suyak ko‘migi stromasining qayta tuzilishi va progressiv fibroz muhim ahamiyatga ega [1, 2].

Kasalliklarning umumiy patogenetik negizini tushunish tromboz, qon ketish, splenomegaliya, konstitutsional simptomlar, suyak ko‘migi yetishmovchiligi va ikkilamchi o‘tkir mieloid leykozga transformatsiya kabi asoratlarning kelib chiqishini izohlashga yordam beradi. Ayniqsa, bir xil driver mutatsiyaga ega bemorlarda klinik fenotip va kasallik og‘irligining turlicha namoyon bo‘lishi patogenezning ko‘p omilli xususiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi.

1.2. Mieloproliferativ neoplaziyalar haqidagi zamonaviy qarashlar

Tarixan mieloproliferativ kasalliklar periferik qonda hujayralar sonining ortishi va suyak ko‘migidagi proliferativ o‘zgarishlar asosida tavsiflangan. Molekulyar biologiya rivojlanishi bilan ularning aksariyatida hujayra o‘sishi va sitokin signallarini boshqaruvchi genlarda orttirilgan somatik mutatsiyalar mavjudligi aniqlandi.

2005-yilda JAK2 V617F mutatsiyasining aniqlanishi politsitemiya vera, essensial trombotsitemiya va birlamchi mielofibroz patogenezini o‘rganishda muhim burilish bo‘ldi. Keyinchalik CALR va MPL genlaridagi patogen variantlar aniqlanib, klassik Filadelfiya xromosomasiga manfiy neoplaziyalarning molekulyar asoslarini chuqurroq tushunish imkoniyati paydo bo‘ldi [1, 3].

Hozirgi qarashlarga ko‘ra, ushbu kasalliklarning rivojlanishi bir nechta o‘zaro bog‘langan jarayonlardan iborat:

Gematopoetik o‘zak hujayrada somatik genetik o‘zgarishning yuzaga kelishi.

Mutatsiyaga uchragan hujayraning proliferativ yoki yashab qolish ustunligiga ega bo‘lishi.

Klonal hujayralarning suyak ko‘migi va periferik qonda kengayishi.

Sitokinlar va o‘sish omillari signallarining buzilishi.

Epigenetik o‘zgarishlar va qo‘shimcha somatik mutatsiyalarning to‘planishi.

Suyak ko‘migi mikromuhiti va immun tizim bilan patologik o‘zaro ta’sirning kuchayishi.

Ayrim bemorlarda fibroz, suyak ko‘migi yetishmovchiligi yoki leykemik transformatsiyaning rivojlanishi.

Ushbu ketma-ketlik barcha bemorlarda bir xil tartibda kechmaydi. Ayrim mutatsiyalar klinik kasallik yuzaga chiqishidan ancha oldin paydo bo‘lishi, boshqa o‘zgarishlar esa klonal evolyutsiya davomida qo‘shilishi mumkin [1, 4].

1.3. Tadqiqot muammosi

Mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezida genetik o‘zgarishlarning roli yaxshi o‘rganilgan bo‘lsa-da, mutatsiya turi va kasallik fenotipi o‘rtasidagi munosabatni to‘liq izohlash murakkabligicha qolmoqda. Masalan, JAK2 V617F mutatsiyasi politsitemiya vera bilan bir qatorda essensial trombotsitemiya va birlamchi mielofibrozda ham uchrashi mumkin. Demak, kasallikning klinik ko‘rinishi faqat bitta mutatsiyaning mavjudligi bilan belgilanmaydi.

Bundan tashqari, epigenetik regulyatorlar, xromatin tuzilishi, DNK metillanishi, sitokinlar muvozanati, oksidlovchi stress va suyak ko‘migi stromal hujayralarining funksional o‘zgarishlari patologik klonning rivojlanishiga ta’sir ko‘rsatadi. Ushbu omillarning o‘zaro ta’sirini tizimli tahlil qilish kasallikning boshlanishi, davom etishi va progressiyasini tushunish uchun zarurdir [2, 4, 5].

1.4. Tadqiqotning maqsadi

Surunkali Filadelfiya xromosomasiga manfiy mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezining molekulyar-genetik, epigenetik, sitokin vositasidagi, immunologik va mikromuhitga bog‘liq mexanizmlarini zamonaviy ilmiy adabiyotlar asosida tizimli tahlil qilish.

1.5. Tadqiqot vazifalari

Klassik mieloproliferativ neoplaziyalarning klonal kelib chiqishi va biologik xususiyatlarini yoritish.

JAK2, CALR va MPL genlaridagi driver mutatsiyalarning patogenetik rolini tahlil qilish.

JAK–STAT, PI3K–AKT va RAS–MAPK signal yo‘llarining ahamiyatini tavsiflash.

Epigenetik regulyatorlar va qo‘shimcha somatik mutatsiyalarning klonal evolyutsiyaga ta’sirini o‘rganish.

Surunkali yallig‘lanish, sitokinlar va immun tizim disfunksiyasining kasallik rivojlanishidagi rolini izohlash.

Suyak ko‘migi mikromuhiti, fibroz va ekstramedullyar gematopoez mexanizmlarini ko‘rib chiqish.

Tromboz va ikkilamchi o‘tkir mieloid leykozga transformatsiyaning patogenetik asoslarini umumlashtirish.

Molekulyar-genetik ma’lumotlarning diagnostika, prognoz va individual davolashdagi ahamiyatini baholash.

1.6. Ilmiy yangilik va nazariy ahamiyat

Ushbu maqolaning konseptual jihatdan muhim tomoni mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezini faqat driver mutatsiyalar bilan cheklamasdan, genetik klon, epigenetik regulyatsiya, yallig‘lanish va suyak ko‘migi mikromuhitining o‘zaro ta’siri sifatida ko‘rib chiqishidir.

Maqola yangi bemorlar kohortasi yoki original laboratoriya natijalarini taqdim etmaydi. Uning ilmiy ahamiyati mavjud dalillarni yagona patogenetik model doirasida umumlashtirish, klinik fenotiplar o‘rtasidagi farqlarni izohlash va istiqbolli tadqiqot yo‘nalishlarini belgilashdan iborat.

2. MATERIALLAR VA USULLAR (MATERIALS AND METHODS)

2.1. Tadqiqot dizayni

Maqola narrativ adabiyotlar sharhi shaklida tayyorlandi. Ushbu dizayn surunkali mieloproliferativ neoplaziyalarning molekulyar biologiyasi, hujayra signalizatsiyasi, yallig‘lanish va mikromuhit mexanizmlari bo‘yicha turli turdagi ilmiy dalillarni birlashtirish uchun tanlandi.

Maqolada mustaqil klinik sinov, bemorlar kuzatuvi, statistik eksperiment yoki laboratoriya tahlili o‘tkazilmagan. Shu sababli natijalar yangi klinik ma’lumotlar emas, balki ilmiy adabiyotlarning mazmuniy sintezi sifatida talqin qilinadi.

2.2. Axborot manbalari

Ilmiy ma’lumotlarni izlashda quyidagi manbalardan foydalanish tamoyili qo‘llanildi:

PubMed — biotibbiyot va klinik tadqiqotlar ma’lumotlar bazasi;

PubMed Central (PMC) — ochiq foydalanish imkoniyati mavjud biotibbiyot maqolalari arxivi;

gematologiya va onkologiya yo‘nalishidagi taqrizdan o‘tgan ilmiy jurnallar;

kasalliklarning diagnostik tasnifi va molekulyar patogeneziga oid sharh maqolalar.

Maqolaning nazariy asosini klassik mieloproliferativ neoplaziyalar, driver mutatsiyalar, surunkali yallig‘lanish, klonal evolyutsiya va yuqori molekulyar xavf bilan bog‘liq ilmiy ishlar tashkil etdi [1–6].

2.3. Qidiruv strategiyasi

Adabiyotlarni tanlashda ingliz tilidagi quyidagi kalit iboralardan foydalanildi:

“myeloproliferative neoplasms pathogenesis”;

“JAK2 CALR MPL driver mutations”;

“JAK–STAT signaling in myeloproliferative neoplasms”;

“clonal hematopoiesis and epigenetic mutations”;

“inflammation and myeloproliferative neoplasms”;

“bone marrow microenvironment and myelofibrosis”;

“high molecular risk mutations in myeloproliferative neoplasms”;

“thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia”;

“leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms”.

Qidiruvda mexanistik tadqiqotlar, klinik kuzatuvlar va zamonaviy narrativ sharhlarga ustuvor ahamiyat berildi. Yakuniy manbalar kasallik patogeneziga bevosita aloqadorligi, ilmiy mazmuni va bibliografik aniqligi bo‘yicha saralandi.

2.4. Maqolaga kiritish mezonlari

Kiritish mezonlari:

klassik Filadelfiya xromosomasiga manfiy mieloproliferativ neoplaziyalarga bag‘ishlangan tadqiqotlar;

JAK2, CALR va MPL mutatsiyalarining biologik mexanizmlarini yorituvchi ishlar;

epigenetik o‘zgarishlar va klonal evolyutsiyani o‘rganuvchi maqolalar;

sitokinlar, surunkali yallig‘lanish, immun tizim va suyak ko‘migi mikromuhiti bilan bog‘liq dalillar;

fibroz, tromboz va leykemik transformatsiyaning patogeneziga oid manbalar.

Cheklov mezonlari:

patogenezga aloqasi cheklangan maqolalar;

ilmiy dalillar bilan tasdiqlanmagan umumiy fikrlar;

bibliografik ma’lumotlari ishonchli aniqlanmagan manbalar;

birlamchi ma’lumotni tekshirish imkoni bo‘lmagan, faqat takroriy bayonlarga asoslangan xulosalar.

2.5. Ma’lumotlarni tahlil qilish

Tanlangan ilmiy manbalar quyidagi tematik yo‘nalishlar bo‘yicha guruhlandi:

Klonal gematopoez va driver mutatsiyalar.

JAK–STAT va boshqa hujayra ichki signal yo‘llari.

Epigenetik regulyatsiya va qo‘shimcha mutatsiyalar.

Yallig‘lanish, sitokinlar va immunologik disfunksiya.

Suyak ko‘migi mikromuhiti va fibroz.

Tromboz va leykemik transformatsiya.

Diagnostik, prognostik va terapevtik ahamiyat.

Dalillar o‘zaro solishtirilib, turli mexanizmlar o‘rtasidagi biologik bog‘liqlik tahlil qilindi. Miqdoriy meta-tahlil o‘tkazilmagan, statistik effekt kattaliklari hisoblanmagan va alohida bemorlar bo‘yicha klinik natijalar qayta hisoblanmagan.

---

3. NATIJALAR (RESULTS)

3.1. Mieloproliferativ neoplaziyalarning klonal kelib chiqishi

Adabiyotlar tahlili klassik mieloproliferativ neoplaziyalarning asosida gematopoetik o‘zak hujayralarning klonal o‘zgarishi yotishini ko‘rsatadi. Normal sharoitda gematopoetik o‘zak hujayralar o‘zini yangilash, differensiyalanish va turli qon hujayralarini hosil qilish qobiliyatiga ega. Ushbu jarayon sitokinlar, o‘sish omillari, hujayra ichki signal yo‘llari va suyak ko‘migi mikromuhiti tomonidan qat’iy boshqariladi.

Somatik mutatsiya natijasida hujayra proliferatsiya, yashab qolish yoki differensiyalanish bo‘yicha ustunlikka ega bo‘lishi mumkin. Bunday hujayradan kelib chiqqan avlodlar klonal populyatsiyani hosil qiladi. Vaqt o‘tishi bilan klon kengayadi va qon hujayralarining ishlab chiqarilishiga ta’sir ko‘rsatadi.

Klonal gematopoezning mavjudligi har doim klinik mieloproliferativ neoplaziya shakllanganini anglatmaydi. Kasallikning klinik namoyon bo‘lishi mutatsiyalar turi, klonning hajmi, qo‘shimcha genetik o‘zgarishlar, bemorning yoshi, konstitutsional omillar va mikromuhit xususiyatlariga bog‘liq.

SMN patogenezining muhim xususiyati — klonal evolyutsiya jarayonidir. Dastlabki mutatsiyaga ega hujayralarda keyinchalik yangi somatik mutatsiyalar paydo bo‘lishi mumkin. Ularning ayrimlari hujayra biologiyasiga sezilarli ta’sir ko‘rsatmasa, boshqalari klonning kengayishi, differensiyalanishi, davolashga javobi yoki kasallik progressiyasini o‘zgartirishi mumkin [4, 6].

3.2. JAK2, CALR va MPL genlaridagi driver mutatsiyalar

Klassik Filadelfiya xromosomasiga manfiy mieloproliferativ neoplaziyalarning molekulyar asosida uchta asosiy driver gen — JAK2, CALR va MPL turadi. Ushbu genlar turli mexanizmlar orqali sitokin retseptorlari signalizatsiyasini kuchaytiradi va mieloid hujayralar proliferatsiyasiga sharoit yaratadi [1, 3].

3.2.1. JAK2 V617F mutatsiyasi

JAK2 geni sitoplazmatik tirozin kinazani kodlaydi. JAK2 eritropoetin, trombopoetin va ayrim boshqa gematopoetik o‘sish omillari retseptorlari orqali signal uzatishda ishtirok etadi.

JAK2 V617F mutatsiyasi oqsilning psevdokinaza domenidagi valinning fenilalaninga almashishi bilan tavsiflanadi. Ushbu o‘zgarish JAK2 faolligining fiziologik nazoratini buzib, sitokin retseptorlari signallarining ortiqcha faollashuviga olib keladi.

Faollashgan JAK2 bir nechta hujayra ichki yo‘llarga ta’sir ko‘rsatadi:

STAT oqsillarining fosforlanishi va transkripsion faollashuvi;

hujayra proliferatsiyasini qo‘llab-quvvatlovchi genlar ekspressiyasining kuchayishi;

apoptotik signallarga chidamlilikning ortishi;

PI3K–AKT va RAS–MAPK yo‘llari bilan bog‘liq o‘sish signallarining kuchayishi.

JAK2 V617F politsitemiya verada juda yuqori uchrash chastotasiga ega bo‘lib, essensial trombotsitemiya va birlamchi mielofibrozda ham aniqlanishi mumkin. Mutatsiyaning biologik ta’siri klon tarkibi, allel yuklamasi va qo‘shimcha molekulyar o‘zgarishlarga qarab farqlanadi [1, 3].

JAK2 V617F mutatsiyasining mavjudligi eritropoez, granulopoez va megakariopoezga turli darajada ta’sir qilishi mumkin. Shu bilan birga, faqat mutatsiya natijasiga asoslanib kasallikning aniq fenotipini belgilash mumkin emas; periferik qon ko‘rsatkichlari, temir almashinuvi, eritropoetin darajasi, suyak ko‘migi morfologiyasi va boshqa diagnostik mezonlar ham hisobga olinadi.

3.2.2. CALR genidagi mutatsiyalar

CALR geni kalretikulin oqsilini kodlaydi. Kalretikulin endoplazmatik retikulumda oqsillarning buklanishi, kalsiy homeostazi va hujayra ichidagi ayrim signal jarayonlarida ishtirok etadi.

Mieloproliferativ neoplaziyalarda uchraydigan CALR mutatsiyalari odatda genning 9-ekzonidagi ramkadan siljish (frameshift) o‘zgarishlaridir. Natijada oqsilning C-terminal qismi o‘zgaradi va yangi aminokislota ketma-ketligi hosil bo‘ladi.

Mutatsiyaga uchragan kalretikulin MPL retseptori bilan patologik o‘zaro ta’sirga kirishib, trombopoetin retseptori signalizatsiyasini faollashtiradi. Natijada JAK–STAT yo‘li kuchayadi va megakariotsitar qator hujayralarining proliferatsiyasi qo‘llab-quvvatlanadi.

CALR mutatsiyalari ko‘proq essensial trombotsitemiya va birlamchi mielofibroz bilan bog‘liq. Ushbu mutatsiyalar JAK2 mutatsiyasidan farqli mexanizm orqali umumiy signal yo‘lini faollashtiradi. Shuning uchun turli driver mutatsiyalar yakunda o‘xshash proliferativ signalga olib kelishi mumkin, lekin klinik fenotip va biologik xususiyatlari bir xil bo‘lishi shart emas [1, 3, 5].

3.2.3. MPL genidagi mutatsiyalar

MPL geni trombopoetin retseptorini kodlaydi. Ushbu retseptor megakariotsitlar rivojlanishi, trombotsitlar hosil bo‘lishi va gematopoetik o‘zak hujayralarning saqlanishida muhim ahamiyatga ega.

MPL genining ayrim somatik mutatsiyalari, jumladan W515 sohasidagi o‘zgarishlar, retseptorning ligandga bog‘liq bo‘lmagan yoki ortiqcha faollashuviga olib kelishi mumkin. Natijada JAK2/STAT signalizatsiyasi kuchayib, megakariotsitar proliferatsiya va patologik gematopoez rivojlanadi.

MPL mutatsiyalari essensial trombotsitemiya va birlamchi mielofibrozning bir qismida uchraydi. JAK2 va CALR mutatsiyalariga nisbatan kamroq aniqlansa-da, ular klassik mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezida muhim o‘rin tutadi [1, 3].

3.3. JAK–STAT signal yo‘lining patogenetik ahamiyati

JAK–STAT yo‘li hujayralarning tashqi muhitdan keladigan sitokin signallarini yadrodagi gen ekspressiyasi bilan bog‘laydigan asosiy signal tizimlaridan biridir. Normal sharoitda sitokin retseptoriga ligand birikishi JAK kinazalarining faollashishiga, STAT oqsillarining fosforlanishiga va ularning yadroga o‘tishiga olib keladi.

Yadroda STAT oqsillari proliferatsiya, differensiyalanish, hujayra yashovchanligi va immun javob bilan bog‘liq genlarning transkripsiyasini tartibga soladi.

Mieloproliferativ neoplaziyalarda JAK2, CALR yoki MPL bilan bog‘liq mutatsiyalar ushbu tizimning fiziologik nazoratini buzishi mumkin. Natijada hujayra tashqi o‘sish signallariga haddan tashqari sezgir bo‘ladi yoki signalning davomiyligi ortadi.

JAK–STAT yo‘lining ortiqcha faollashuvi quyidagi patogenetik oqibatlarga olib keladi:

Gematopoetik progenitor hujayralarning proliferatsiyasi kuchayadi.

Ayrim hujayralarning apoptotik o‘limga chidamliligi ortadi.

Sitokinlar va o‘sish omillari ekspressiyasi o‘zgaradi.

Yallig‘lanish mediatorlarining ishlab chiqarilishi kuchayishi mumkin.

Patologik klonning suyak ko‘migi va periferik qonda kengayishi uchun qulay sharoit yuzaga keladi.

Biroq JAK–STAT yo‘li mieloproliferativ neoplaziyalardagi yagona buzilgan signal tizimi emas. PI3K–AKT, RAS–MAPK va yallig‘lanish bilan bog‘liq NF-κB kabi yo‘llar ham kasallikning turli biologik jihatlariga ta’sir ko‘rsatadi [1, 2, 5].

3.4. PI3K–AKT va RAS–MAPK signal yo‘llari

PI3K–AKT yo‘li hujayraning yashovchanligi, metabolizmi, o‘sishi va apoptozga chidamliligini boshqarishda qatnashadi. Ushbu yo‘lning kuchayishi patologik klon hujayralarining saqlanib qolishiga ko‘maklashishi mumkin.

RAS–MAPK yo‘li esa hujayra proliferatsiyasi, differensiyalanishi va tashqi signallarga javob berish jarayonlarini tartibga soladi. Ushbu signal tizimining faollashuvi mieloid hujayralarning ko‘payishi va kasallikning biologik xususiyatlariga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

JAK2 bilan bog‘liq signalizatsiya bir vaqtning o‘zida bir nechta hujayra ichki tizimlarga ta’sir qilishi sababli, mieloproliferativ neoplaziyalarni faqat bitta molekulyar mexanizm bilan tushuntirish yetarli emas. Patologik klonning o‘sishi va yashovchanligi turli signal yo‘llarining o‘zaro ta’siri bilan belgilanadi.

Mazkur mexanizmlar davolash nuqtayi nazaridan ham ahamiyatlidir. JAK ingibitorlari signalizatsiyaning muhim qismini susaytirishi mumkin, biroq barcha qo‘shimcha mutatsiyalarni yo‘qotishi yoki kasallikni har doim to‘liq bartaraf etishi kutilmaydi [1, 5, 6].

3.5. Qo‘shimcha somatik mutatsiyalar va klonal evolyutsiya

Mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezida driver mutatsiyalar bilan bir qatorda boshqa genlardagi somatik o‘zgarishlar ham muhimdir. Ushbu mutatsiyalar

epigenetik regulyatsiya, DNK zararlanishiga javob, xromatin tuzilishi, RNK splaysingi va hujayra signalizatsiyasiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Muhim genlar qatoriga quyidagilar kiradi:

TET2 — DNK demetillanishi va epigenetik regulyatsiya;

DNMT3A — DNK metillanishi;

ASXL1 — xromatin va epigenetik boshqaruv;

EZH2 — xromatin modifikatsiyasi va gen ekspressiyasini tartibga solish;

SRSF2 — RNK splaysingi;

U2AF1 — RNK splaysingi;

IDH1 va IDH2 — hujayra metabolizmi va epigenetik regulyatsiyaga ta’sir qiluvchi metabolitlar;

TP53 — DNK zararlanishiga javob, hujayra sikli va o‘sma supressiyasi.

Ushbu genlardagi mutatsiyalarning ta’siri bir xil emas. Ayrim o‘zgarishlar klonal gematopoezning erta bosqichlarida paydo bo‘lishi mumkin; boshqalari esa kasallik davomida orttiriladi va agressiv biologik xususiyatlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Yuqori molekulyar xavf bilan bog‘liq mutatsiyalar, xususan ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 va ayrim klinik kontekstlarda TP53 o‘zgarishlari, kasallikning progressiyasi yoki noqulay natijalar xavfini baholashda muhim bo‘lishi mumkin. Biroq mutatsiyaning prognostik ahamiyati kasallik turi, mutatsiyalar kombinatsiyasi va klinik ko‘rsatkichlar bilan birgalikda talqin qilinishi lozim [4, 6].

Qo‘shimcha mutatsiyalar klonning biologik xususiyatlarini o‘zgartirib, ayrim hujayra subklonlarining tanlanishiga olib kelishi mumkin. Bu jarayon klonal evolyutsiya deb ataladi. Natijada bir bemorning kasalligi vaqt o‘tishi bilan molekulyar va klinik jihatdan o‘zgarishi mumkin.

3.6. Epigenetik regulyatsiyaning buzilishi

Epigenetika DNK nukleotidlar ketma-ketligini o‘zgartirmasdan genlar faolligini tartibga soluvchi mexanizmlarni o‘rganadi. DNK metillanishi, giston modifikatsiyalari, xromatinning qayta tashkil topishi va ayrim kodlamaydigan RNKlar gen ekspressiyasining muhim regulyatorlaridir.

Mieloproliferativ neoplaziyalarda epigenetik mexanizmlarning buzilishi gematopoetik o‘zak hujayralarning o‘zini yangilashi, differensiyalanishi va patologik klonning kengayishiga ta’sir qilishi mumkin.

TET2 va DNMT3A kabi genlar DNK metillanishi bilan bog‘liq jarayonlarda qatnashadi. ASXL1 va EZH2 esa xromatinning holati va genlarning transkripsion faolligini tartibga solishda ishtirok etadi. Ushbu genlardagi mutatsiyalar hujayra identifikatsiyasi, differensiyalanish dasturlari va klonal ustunlikni o‘zgartirishi mumkin.

Epigenetik o‘zgarishlar driver mutatsiyalar bilan o‘zaro ta’sir qilgan holda kasallik fenotipini shakllantiradi. Shu sababli genetik va epigenetik omillarni bir-biridan mutlaqo mustaqil jarayonlar sifatida ko‘rish to‘g‘ri emas. Ular yagona biologik tizimning o‘zaro bog‘liq qismlaridir [4, 6].

3.7. Surunkali yallig‘lanish va sitokinlar tarmog‘i

Surunkali yallig‘lanish mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezining muhim tarkibiy qismi hisoblanadi. Kasallikda yallig‘lanish faqat patologik klonning oqibati bo‘lib qolmay, ayrim vaziyatlarda klonal kengayishni qo‘llab-quvvatlovchi muhit sifatida ham ishtirok etishi mumkin.

Mieloproliferativ neoplaziyalarda IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β va boshqa mediatorlar, shuningdek, turli o‘sish omillari bilan bog‘liq o‘zgarishlar tavsiflangan. Ularning darajasi kasallik turi, bosqichi, asoratlar va bemorlar o‘rtasidagi biologik farqlarga qarab o‘zgaradi [2, 5].

Yallig‘lanish mediatorlari quyidagi jarayonlarga ta’sir qilishi mumkin:

patologik hujayralarning yashovchanligi va proliferatsiyasi;

normal gematopoezning bostirilishi;

suyak ko‘migi stromal hujayralarining faollashuvi;

kollagen va hujayralararo matriks komponentlari to‘planishi;

qon tomir endoteliysi va trombotsitlar funksiyasining o‘zgarishi;

konstitutsional simptomlar va kasallik bilan bog‘liq umumiy holsizlikning rivojlanishi.

Yallig‘lanishning manbai faqat mutatsiyaga uchragan hujayralar emas. Sog‘lom va patologik mieloid hujayralar, makrofaglar, limfotsitlar, stromal va endotelial hujayralar ham yallig‘lanish mediatorlari tarmog‘iga hissa qo‘shishi mumkin.

Shu sababli mieloproliferativ neoplaziyalarni klonal gematologik kasallik va surunkali yallig‘lanish jarayonlari kesishadigan biologik tizim sifatida ko‘rib chiqish maqsadga muvofiq [2, 5].

3.8. NF-κB, oksidlovchi stress va gipoksiya

NF-κB yallig‘lanish, immun javob va hujayra yashovchanligini boshqarishda qatnashadigan transkripsion omillar tizimidir. Uning faollashuvi ko‘plab sitokinlar, xemokinlar va boshqa biologik faol molekulalarning ekspressiyasini o‘zgartirishi mumkin.

Oksidlovchi stress reaktiv kislorod shakllarining hosil bo‘lishi va ularni zararsizlantirish tizimlari o‘rtasidagi muvozanat buzilganda yuzaga keladi. Oksidlovchi stress hujayra signalizatsiyasi, DNK yaxlitligi va yallig‘lanish jarayonlariga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Gipoksiya, to‘qima shikastlanishi va patologik hujayralar to‘planishi ham mikromuhitning biologik holatini o‘zgartiradi. Gipoksiyaga javob beruvchi mexanizmlar va yallig‘lanish mediatorlari o‘zaro ta’sir qilib, hujayralarning yashovchanligi, angiogenez va stromal javobga ta’sir ko‘rsatishi mumkin [2, 5].

Biroq oksidlovchi stress yoki yallig‘lanish belgilarining mavjudligi ularning har bir bemorda kasallikning boshlang‘ich sababi ekanligini isbotlamaydi. Ular kasallikni

boshlovchi omil, patologik klonning oqibati yoki progressiyani kuchaytiruvchi mexanizm sifatida turli vaziyatlarda ishtirok etishi mumkin.

3.9. Suyak ko‘migi mikromuhitining patologik qayta tuzilishi

Suyak ko‘migi mikromuhiti gematopoetik o‘zak hujayralar, stromal hujayralar, mezenximal komponentlar, endotelial hujayralar, makrofaglar va hujayralararo matriksdan tashkil topgan murakkab biologik tizimdir.

Normal sharoitda ushbu mikromuhit o‘zak hujayralarning saqlanishi, proliferatsiyasi va differensiyalanishini muvofiqlashtiradi. Mieloproliferativ neoplaziyalarda patologik klon va mikromuhit o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir buzilishi mumkin.

Patologik gematopoetik hujayralar sitokinlar va o‘sish omillarini ishlab chiqarish orqali stromal hujayralarning faoliyatini o‘zgartiradi. Stromal hujayralar esa o‘z navbatida patologik hujayralarning yashovchanligi va proliferatsiyasiga ta’sir ko‘rsatadigan signallarni ishlab chiqarishi mumkin.

Ushbu ikki tomonlama ta’sir natijasida suyak ko‘migi mikroarxitekturasi o‘zgaradi, hujayralararo matriks komponentlari to‘planishi kuchayishi va normal gematopoez uchun qulay sharoitlar buzilishi mumkin.

Birlamchi mielofibrozda ushbu jarayon ayniqsa yaqqol namoyon bo‘ladi. Biroq fibrozni faqat kollagenning ortiqcha to‘planishi bilan izohlash yetarli emas. U gematopoetik klon, megakariotsitlar, stromal hujayralar va sitokinlar o‘rtasidagi murakkab o‘zaro ta’sirning natijasidir [1, 2, 5].

3.10. Mielofibrozning shakllanish mexanizmlari

Birlamchi mielofibrozda atipik megakariotsitlar va patologik mieloid hujayralar suyak ko‘migi mikromuhitiga ta’sir ko‘rsatuvchi mediatorlarni ishlab chiqaradi. Jumladan, TGF-β va boshqa profibrotik signallar stromal hujayralarning faollashuvi va hujayralararo matriks komponentlarining ortiqcha to‘planishiga yordam berishi mumkin.

TGF-β signalizatsiyasi fibroblastga o‘xshash stromal hujayralar faoliyati va kollagen hosil bo‘lishi bilan bog‘liq jarayonlarda muhim o‘rin tutadi. Boshqa o‘sish omillari va yallig‘lanish mediatorlari ham fibrotik qayta tuzilishga hissa qo‘shishi mumkin.

Kasallikning rivojlanishi davomida retikulin tolalari ko‘payishi, keyinchalik ayrim holatlarda kollagenli fibroz va suyak ko‘migi arxitekturasining jiddiy o‘zgarishi kuzatiladi. Bu normal gematopoezning buzilishi, anemiya, periferik qonda yetilmagan hujayralarning paydo bo‘lishi va ekstramedullyar gematopoez bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Fibroz darajasi, megakariotsitlar morfologiyasi, blastlar miqdori va molekulyar o‘zgarishlar kasallikning diagnostik va prognostik bahosida birgalikda hisobga olinadi. Fibrozning mavjudligi o‘z-o‘zidan barcha bemorlarda bir xil klinik natija bo‘lishini anglatmaydi.

3.11. Ekstramedullyar gematopoez va splenomegaliya

Suyak ko‘migi mikromuhiti jiddiy o‘zgarganida qon hujayralarining ishlab chiqarilishi suyak ko‘migidan tashqarida, asosan taloq va jigarda faollashishi mumkin. Bu jarayon ekstramedullyar gematopoez deb ataladi.

Birlamchi mielofibroz va ayrim progressiv mieloproliferativ neoplaziyalarda ekstramedullyar gematopoez splenomegaliya va ba’zan gepatomegaliyaga olib keladi. Taloqning kattalashishi faqat hujayralar ishlab chiqarilishining ortishi bilan emas, balki qon hujayralarining to‘planishi va kasallik bilan bog‘liq boshqa to‘qima o‘zgarishlari bilan ham izohlanishi mumkin.

Ekstramedullyar gematopoez ko‘pincha suyak ko‘migi faoliyatining buzilishi va patologik gematopoetik klonning boshqa anatomik joylarga tarqalishi bilan bog‘liq. Shu sababli u kasallikning tizimli xususiyatini aks ettiruvchi muhim klinik belgi hisoblanadi.

3.12. Tromboz patogenezi

Tromboz politsitemiya vera va essensial trombotsitemiyaning eng muhim asoratlaridan biridir. Trombotik xavf faqat eritrotsitlar yoki trombotsitlar sonining ortishi bilan belgilanmaydi. Qon hujayralarining funksional faolligi, qon oqimining xususiyatlari, endoteliy holati, yallig‘lanish va bemorning klinik xavf omillari ham ahamiyatga ega.

Politsitemiya verada eritrotsitlar massasining ortishi qonning reologik xususiyatlarini o‘zgartirishi va mikrosirkulyatsiyaga ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Leykotsitlar, trombotsitlar va endotelial tizimning o‘zaro ta’siri ham tromb hosil bo‘lish jarayonida ishtirok etadi.

Essensial trombotsitemiyada trombotsitlar sonining ortishi bilan bir qatorda ularning faollashuv xususiyatlari, leykotsitlar bilan o‘zaro ta’siri va qon tomir endoteliyining holati muhimdir. Juda yuqori trombotsitlar soni ayrim bemorlarda orttirilgan fon Villebrand sindromi va qon ketish xavfi bilan ham bog‘liq bo‘lishi mumkin.

JAK2 V617F bilan bog‘liq klonal mieloid hujayralar yallig‘lanish mediatorlari va hujayralararo o‘zaro ta’sirlar orqali trombotik muhitga hissa qo‘shishi mumkin. Shu bilan birga, mutatsiyaning mavjudligi alohida bemorda tromboz muqarrar rivojlanishini anglatmaydi [1, 2, 5].

Trombotik xavfni baholashda kasallik turi, yosh, avvalgi tromboz, yurak-qon tomir xavf omillari va tegishli klinik ko‘rsatkichlar hisobga olinishi kerak.

3.13. Ikkilamchi o‘tkir mieloid leykozga transformatsiya

Klassik mieloproliferativ neoplaziyalarning ayrim holatlarida kasallik progressiyasi natijasida ikkilamchi o‘tkir mieloid leykoz rivojlanishi mumkin. Ushbu jarayon barcha bemorlarda sodir bo‘lmaydi va kasallik turi, davomiyligi, molekulyar profil hamda klonal evolyutsiya xususiyatlariga bog‘liq.

Leykemik transformatsiyada qo‘shimcha somatik mutatsiyalarning to‘planishi,

o‘sma supressor tizimlarining buzilishi, epigenetik regulyatsiya o‘zgarishlari va patologik subklonlarning tanlanishi muhim ahamiyatga ega.

TP53 bilan bog‘liq o‘zgarishlar va ayrim boshqa yuqori molekulyar xavf mutatsiyalari kasallikning agressiv progressiyasi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Biroq leykemik transformatsiya ko‘p omilli jarayon bo‘lib, uni bitta mutatsiya yoki bitta signal yo‘li bilan to‘liq tushuntirib bo‘lmaydi [4, 6].

Progressiya xavfini baholashda periferik qon va suyak ko‘migi blastlari, sitogenetik va molekulyar o‘zgarishlar, qon ko‘rsatkichlarining dinamikasi hamda klinik holat birgalikda tahlil qilinadi.

3.14. Politsitemiya vera, essensial trombotsitemiya va birlamchi mielofibroz o‘rtasidagi patogenetik farqlar

Ushbu kasalliklar umumiy molekulyar asosga ega bo‘lsa-da, patologik klonning biologik xususiyatlari va mikromuhit bilan o‘zaro ta’siri turlicha namoyon bo‘ladi.

Politsitemiya vera. Eritroid qatorning ustun proliferatsiyasi va eritrotsitlar massasining ortishi bilan tavsiflanadi. JAK2 mutatsiyalari ushbu kasallik patogenezida markaziy ahamiyatga ega. Tromboz xavfi va temir almashinuvining o‘zgarishlari klinik baholashda muhim o‘rin tutadi.

Essensial trombotsitemiya. Megakariotsitlar proliferatsiyasi va trombotsitlar sonining ortishi bilan tavsiflanadi. JAK2, CALR yoki MPL mutatsiyalari aniqlanishi mumkin. Tromboz va qon ketish xavfi trombotsitlar soni bilan bir qatorda ularning funksiyasi va klinik omillarga ham bog‘liq.

Birlamchi mielofibroz. Atipik megakariotsitar proliferatsiya, yallig‘lanish va profibrotik mediatorlar ta’sirida suyak ko‘migi mikromuhitining qayta tuzilishi bilan tavsiflanadi. Kasallik davomida ekstramedullyar gematopoez, splenomegaliya va suyak ko‘migi yetishmovchiligi yuzaga kelishi mumkin.

Ushbu farqlar mutatsiya turining o‘zi kasallik fenotipini to‘liq belgilamasligini

ko‘rsatadi. Klonning allel yuklamasi, qo‘shimcha mutatsiyalar, epigenetik xususiyatlar va mikromuhit omillari fenotip shakllanishida birgalikda qatnashadi [1, 3, 4].

3.15. Patogenetik mexanizmlarning umumlashtirilgan modeli

Adabiyotlar tahlili asosida mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezini quyidagi o‘zaro bog‘langan bosqichlar orqali umumlashtirish mumkin:

Birinchi bosqich — boshlang‘ich klonal o‘zgarish. Gematopoetik o‘zak hujayrada driver mutatsiya yoki boshqa klonal ustunlik beruvchi somatik o‘zgarish yuzaga keladi.

Ikkinchi bosqich — proliferativ signalizatsiyaning buzilishi. JAK2, CALR yoki MPL bilan bog‘liq o‘zgarishlar JAK–STAT signalizatsiyasini kuchaytirib, patologik hujayralarning ko‘payishi va yashovchanligiga yordam beradi.

Uchinchi bosqich — klonal kengayish va biologik modifikatsiya. Qo‘shimcha somatik mutatsiyalar, epigenetik o‘zgarishlar va hujayra ichki signal tizimlarining o‘zaro ta’siri klon xususiyatlarini o‘zgartiradi.

To‘rtinchi bosqich — yallig‘lanish va mikromuhitning qayta tuzilishi. Sitokinlar, immun hujayralar va stromal komponentlar patologik klon bilan o‘zaro ta’sirga kirishadi.

Beshinchi bosqich — klinik fenotip va asoratlarning shakllanishi. Eritrotsitoz, trombotsitoz, leykotsitoz, splenomegaliya, tromboz yoki fibroz kabi belgilar kasallik turi va biologik xususiyatlarga qarab rivojlanadi.

Oltinchi bosqich — ayrim bemorlarda progressiya. Qo‘shimcha molekulyar o‘zgarishlar va patologik subklonlarning tanlanishi natijasida mielofibrozning kuchayishi yoki ikkilamchi o‘tkir mieloid leykozga transformatsiya yuz berishi mumkin.

Mazkur model konseptual xarakterga ega. Amaliyotda kasallikning boshlanishi va progressiyasi barcha bemorlarda bir xil ketma-ketlikda kechmaydi.

4. MUHOKAMA (DISCUSSION)

4.1. Driver mutatsiyalar va kasallik fenotipi o‘rtasidagi munosabat

Tahlil qilingan ilmiy manbalar klassik mieloproliferativ neoplaziyalarning patogenezi yagona molekulyar mexanizm bilan cheklanmasligini ko‘rsatadi. JAK2, CALR va MPL mutatsiyalari umumiy proliferativ signalizatsiya tizimlariga ta’sir qilsa-da, ularning hujayra biologiyasiga ta’siri va klinik fenotip bilan bog‘liqligi farqlanadi [1, 3].

JAK2 V617F mutatsiyasi politsitemiya verada eritroid proliferatsiya bilan, CALR va MPL mutatsiyalari esa ko‘pincha megakariotsitar proliferatsiya bilan bog‘liq. Shunga qaramay, bunday munosabatlar mutlaq emas. Bir xil driver mutatsiya turli klinik shakllarda uchrashi mumkinligi kasallik fenotipini belgilashda qo‘shimcha omillarning ham ishtirok etishini ko‘rsatadi.

Ushbu farqlarni izohlash uchun mutatsiyaga uchragan allellarning nisbiy yuklamasi, mutatsiyaning gematopoetik o‘zak hujayrada paydo bo‘lish vaqti, boshqa somatik o‘zgarishlar va hujayralarning mikromuhit bilan o‘zaro ta’sirini hisobga olish kerak. Masalan, bir xil driver mutatsiyaga ega ikki bemorda kasallikning klinik ko‘rinishi, qon ko‘rsatkichlari, fibroz darajasi va trombotik xavf bir xil bo‘lmasligi mumkin.

Shunday qilib, molekulyar diagnostika kasallikning biologik asosini aniqlashda juda muhim bo‘lsa-da, u klinik va morfologik tekshiruvlarning o‘rnini bosa olmaydi.

4.2. Klonal evolyutsiya va epigenetik o‘zgarishlarning ahamiyati

Mieloproliferativ neoplaziyalarni uzoq davom etuvchi klonal kasalliklar sifatida baholash ularning vaqt davomida o‘zgaruvchanligini tushunishga imkon beradi. Kasallikning dastlabki bosqichida mavjud bo‘lgan klon keyinchalik qo‘shimcha mutatsiyalarni to‘plashi va bir-biridan biologik xususiyatlari bilan farqlanuvchi subklonlarni hosil qilishi mumkin.

Bunday klonal evolyutsiya kasallikning progressiyasi, suyak ko‘migi faoliyatining yomonlashuvi va ayrim hollarda leykemik transformatsiya bilan bog‘liq

bo‘lishi mumkin. TET2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 va TP53 kabi genlardagi o‘zgarishlar turli patogenetik bosqichlarda ahamiyat kasb etadi. Biroq ushbu mutatsiyalarning barchasi har bir bemorda uchramaydi va ularning klinik ta’siri kasallik turi hamda boshqa molekulyar o‘zgarishlarga bog‘liq [4, 6].

Epigenetik regulyatsiyaning buzilishi genetik o‘zgarishlar bilan o‘zaro ta’sirlashib, patologik hujayralarning differensiyalanish dasturlarini o‘zgartirishi mumkin. Bu holat klonning biologik xususiyatlarini va kasallik fenotipini shakllantirishda epigenetik mexanizmlarning ahamiyatini ko‘rsatadi.

Klinik nuqtayi nazardan, faqat bitta mutatsiyani aniqlashdan ko‘ra, molekulyar o‘zgarishlar majmuasini kasallikning morfologik va klinik xususiyatlari bilan birgalikda baholash maqsadga muvofiqdir.

4.3. Yallig‘lanish: kasallik oqibati yoki patogenezning faol ishtirokchisimi?

Mieloproliferativ neoplaziyalarda yallig‘lanishning ahamiyati ikki tomonlama biologik model bilan tushuntirilishi mumkin. Bir tomondan, patologik klon tomonidan ishlab chiqariladigan sitokinlar va boshqa mediatorlar yallig‘lanish holatini kuchaytiradi. Ikkinchi tomondan, yallig‘lanish mediatorlari patologik hujayralarning yashovchanligi, proliferatsiyasi va suyak ko‘migi mikromuhitidagi o‘zgarishlarga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Bunday o‘zaro ta’sir yallig‘lanish va klonal kengayish o‘rtasida o‘zini qo‘llab-quvvatlovchi biologik muhit shakllanishiga olib kelishi mumkin. Ayrim ilmiy sharhlarda yallig‘lanishning mieloproliferativ neoplaziyalar boshlanishi va progressiyasidagi roli, shuningdek, uning tromboz va fibroz bilan bog‘liqligi ta’kidlangan [2, 5].

Shu bilan birga, yallig‘lanish barcha bemorlarda kasallikning boshlang‘ich sababi hisoblanadi, deb xulosa qilish mumkin emas. Uning kelib chiqishi va ahamiyati kasallik bosqichi, molekulyar profil va birga kechuvchi omillarga qarab farqlanishi mumkin.

Bu jihat yallig‘lanishni faqat simptomatik belgi sifatida emas, balki kasallik biologiyasining muhim tarkibiy qismi sifatida o‘rganish zarurligini ko‘rsatadi. Kelajakdagi tadqiqotlarda sitokinlar profilini, mutatsion yuklamani va klinik natijalarni uzoq muddatli kuzatuv asosida solishtirish foydali bo‘lishi mumkin.

4.4. Suyak ko‘migi mikromuhiti va fibrozning o‘zaro bog‘liqligi

Suyak ko‘migi mikromuhiti mieloproliferativ neoplaziyalarda passiv anatomik tuzilma emas, balki patologik klonning biologik faoliyatiga javob beruvchi va unga qayta ta’sir ko‘rsatuvchi tizim hisoblanadi. Gematopoetik hujayralar tomonidan ishlab chiqariladigan mediatorlar stromal komponentlarning faolligini o‘zgartirishi mumkin; stromal hujayralar esa patologik klonning saqlanishi va rivojlanishiga yordam beradigan signallarni ishlab chiqarishi mumkin [2, 5].

Birlamchi mielofibrozda megakariotsitlar va boshqa mieloid hujayralar bilan bog‘liq profibrotik signallar stromal hujayralar faoliyatini kuchaytiradi. Natijada hujayralararo matriks komponentlari to‘planib, suyak ko‘migi arxitekturasi o‘zgaradi. Bu jarayon normal gematopoezning buzilishi va ekstramedullyar gematopoez rivojlanishiga yordam berishi mumkin.

Biroq suyak ko‘migi fibrozini bitta sitokin yoki yagona mutatsiyaning bevosita natijasi sifatida talqin qilish soddalashtirilgan yondashuv bo‘ladi. Fibroz ko‘p hujayrali, ko‘p mediatorli va vaqt davomida o‘zgaruvchi biologik jarayondir.

Mikromuhitni o‘rganishning amaliy ahamiyati shundaki, u kasallikning klinik belgilarini faqat periferik qon ko‘rsatkichlari bilan izohlash mumkin emasligini ko‘rsatadi. Kasallikning morfologik va funksional xususiyatlarini baholashda suyak ko‘migi tekshiruvi muhimligicha qoladi.

4.5. Molekulyar patogenez va trombotik asoratlar

Tromboz mieloproliferativ neoplaziyalarning klinik kechishiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Trombotik asoratlarning rivojlanishi qon hujayralari soni, ularning

funksional faolligi, qon tomir endoteliysi, yallig‘lanish va individual klinik xavf omillari bilan bog‘liq.

Molekulyar patogenez nuqtayi nazaridan, JAK2 bilan bog‘liq patologik signalizatsiya mieloid hujayralarning faolligini va ular ishlab chiqaradigan mediatorlar muvozanatini o‘zgartirishi mumkin. Yallig‘lanish, trombotsitlar va leykotsitlarning o‘zaro ta’siri ham tromb hosil bo‘lish jarayonida ishtirok etadi [1, 2].

Biroq mutatsion statusni trombozning yagona prediktori sifatida qo‘llash to‘g‘ri emas. Bemorning yoshi, avvalgi trombotik hodisalar, yurak-qon tomir kasalliklari, qon ko‘rsatkichlari va kasallik turi klinik xavfni baholashda birgalikda hisobga olinishi lozim.

Shu sababli patogenetik ma’lumotlarni klinik xavf stratifikatsiyasi bilan birlashtirish bemorni kuzatish va davolash taktikasini belgilashda muhimdir.

4.6. Molekulyar patogenez va terapevtik strategiyalar

Mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezining molekulyar asoslarini aniqlash maqsadli davolash usullarining rivojlanishiga olib keldi. JAK1/JAK2 signalizatsiyasini ingibitsiya qiluvchi preparatlar ayrim klinik holatlarda kasallik simptomlari va splenomegaliyani kamaytirish uchun qo‘llanadi. Biroq ularning ta’siri bemorlar o‘rtasida farqlanadi va ular har doim patologik klonni to‘liq yo‘qotmaydi [1, 5].

Interferon alfa asosidagi davolash ayrim bemorlarda kasallik faolligini va mutatsion yuklamani kamaytirishi mumkin. Biroq preparat tanlovi kasallik turi, bemorning yoshi, klinik xavf darajasi, hamroh kasalliklar va davolash maqsadlariga qarab belgilanadi.

Kelajakdagi terapevtik yondashuvlar faqat proliferativ signalni susaytirish bilan cheklanmasdan, klonal gematopoez, epigenetik o‘zgarishlar, yallig‘lanish va suyak ko‘migi mikromuhitiga ta’sir qiluvchi mexanizmlarni ham nishonga olishga yo‘naltirilmoqda. Bunday yondashuvlarning klinik foydasi har bir preparat yoki kombinatsiya bo‘yicha alohida dalillar bilan tasdiqlanishi kerak.

Molekulyar patogenezni chuqur tushunish davolashni individual tanlash uchun imkoniyat yaratadi, biroq molekulyar markerlarning mavjudligi o‘z-o‘zidan muayyan preparatni tayinlash uchun yetarli asos bo‘la olmaydi.

4.7. Tadqiqotning cheklovlari va kelajakdagi yo‘nalishlar

Mazkur maqola narrativ sharh bo‘lib, unda barcha tegishli tadqiqotlarni qamrab oluvchi tizimli qidiruv protokoli, mustaqil ekspertlar tomonidan tanlash va sifatni baholash jarayoni hamda meta-tahlil amalga oshirilmagan. Shu sababli u sistematik sharh yoki klinik tavsiyalar hujjati sifatida talqin qilinmasligi kerak.

Ikkinchidan, mieloproliferativ neoplaziyalarning patogenezi bo‘yicha mavjud dalillarning bir qismi laboratoriya va eksperimental modellardan olingan. Molekulyar mexanizmlarning biologik jihatdan ishonchli ekanligi ularning barcha klinik holatlarda bir xil darajada ahamiyatga ega bo‘lishini anglatmaydi.

Uchinchidan, kasallik fenotipi va progressiyasi turli genetik hamda klinik omillarga bog‘liq. Shu sababli kelajakdagi tadqiqotlarda bemorlarni kasallik turi, mutatsiyalar kombinatsiyasi, allel yuklamasi va yallig‘lanish profili bo‘yicha tabaqalashtirish muhimdir.

Kelajakdagi istiqbolli yo‘nalishlarga quyidagilar kiradi:

driver va qo‘shimcha mutatsiyalarning o‘zaro ta’sirini aniqlash;

klonal evolyutsiyani uzoq muddatli molekulyar kuzatuv orqali o‘rganish;

yallig‘lanish mediatorlari va klinik asoratlar o‘rtasidagi munosabatni baholash;

suyak ko‘migi mikromuhitidagi hujayraviy o‘zgarishlarni chuqur o‘rganish;

molekulyar profil va klinik natijalarni birlashtiruvchi prognostik modellarni takomillashtirish;

patologik klon va mikromuhitga bir vaqtda ta’sir qiluvchi davolash strategiyalarini klinik sinovlarda baholash.

Ushbu yo‘nalishlar mieloproliferativ neoplaziyalarni faqat kasallikning mavjud

bosqichini nazorat qilish emas, balki uning biologik progressiyasiga ta’sir ko‘rsatish nuqtayi nazaridan o‘rganish imkonini beradi.

5. XULOSA (CONCLUSION)

Surunkali Filadelfiya xromosomasiga manfiy mieloproliferativ neoplaziyalar gematopoetik o‘zak hujayralarning klonal o‘zgarishi va mieloid qator hujayralarining patologik proliferatsiyasi bilan tavsiflanadigan ko‘p omilli gematologik kasalliklardir.

JAK2, CALR va MPL genlaridagi driver mutatsiyalar kasallik patogenezining markaziy molekulyar mexanizmlarini tashkil qiladi. Ular JAK–STAT signalizatsiyasini va unga bog‘liq boshqa hujayra ichki yo‘llarni faollashtirib, patologik klonning kengayishi uchun biologik sharoit yaratadi.

Kasallikning klinik fenotipi faqat driver mutatsiya bilan belgilanmaydi. Qo‘shimcha somatik mutatsiyalar, epigenetik o‘zgarishlar, allel yuklamasi, hujayralarning differensiyalanish xususiyatlari va suyak ko‘migi mikromuhiti ham muhim ahamiyatga ega.

Surunkali yallig‘lanish mieloproliferativ neoplaziyalarning patogenezida faol ishtirok etishi mumkin. Sitokinlar va o‘sish omillari patologik hujayralarning biologik xususiyatlariga, stromal komponentlar faoliyatiga va kasallik bilan bog‘liq klinik belgilar shakllanishiga ta’sir ko‘rsatadi.

Suyak ko‘migi mikromuhitining patologik qayta tuzilishi, profibrotik mediatorlarning faollashuvi va hujayralararo matriksning ortiqcha to‘planishi birlamchi mielofibrozning muhim patogenetik mexanizmlaridan hisoblanadi. Ushbu jarayon normal gematopoezning buzilishi va ekstramedullyar gematopoez rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Tromboz va ikkilamchi o‘tkir mieloid leykozga transformatsiya kasallikning muhim klinik asoratlari bo‘lib, ularning rivojlanishi genetik, hujayraviy, yallig‘lanish va klinik xavf omillarining o‘zaro ta’siriga bog‘liq.

Mieloproliferativ neoplaziyalarni zamonaviy baholashda molekulyar-genetik tekshiruvlarni klinik ma’lumotlar, periferik qon tahlili va suyak ko‘migi morfologiyasi bilan birgalikda talqin qilish zarur. Bunday integratsiyalashgan yondashuv tashxisni aniqlashtirish, xavfni tabaqalashtirish va individual davolash strategiyasini tanlashga yordam beradi.

Umuman olganda, mieloproliferativ neoplaziyalar patogenezini driver mutatsiyalar, klonal evolyutsiya, epigenetik regulyatsiya, surunkali yallig‘lanish va suyak ko‘migi mikromuhitining o‘zaro ta’siri doirasida tushunish ushbu kasalliklarning biologik mohiyatini chuqurroq ochib beradi. Kelgusida aynan shu mexanizmlarni birgalikda nishonga oluvchi yondashuvlar kasallikning progressiyasini nazorat qilish va davolash natijalarini yaxshilash uchun yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin.

6. AMALIY VA ILMIY TAVSIYALAR

Klassik mieloproliferativ neoplaziyaga shubha qilingan bemorlarda tashxisni faqat qon hujayralari soniga asoslab qo‘ymasdan, klinik, morfologik va molekulyar ma’lumotlarni birgalikda baholash lozim.

JAK2, CALR va MPL mutatsiyalarini aniqlash kasallikning molekulyar asosini belgilashda muhim, biroq natijalar tegishli diagnostik mezonlar bilan birgalikda talqin qilinishi kerak.

Qo‘shimcha somatik mutatsiyalarni baholashda ularning kasallik turi va klinik kontekstga bog‘liq prognostik ahamiyati hisobga olinishi lozim. Alohida mutatsiyani barcha bemorlar uchun bir xil xavf belgisi sifatida talqin qilishdan saqlanish kerak.

Trombotik asoratlar xavfini baholashda molekulyar markerlar bilan bir qatorda yosh, avvalgi tromboz, yurak-qon tomir xavf omillari va kasallik turi hisobga olinishi zarur.

Birlamchi mielofibrozda suyak ko‘migi morfologiyasi, fibroz darajasi, periferik qon ko‘rsatkichlari, blastlar va molekulyar o‘zgarishlarni birgalikda baholash kasallik bosqichi hamda prognozini aniqlashtirishga yordam beradi.

Ilmiy tadqiqotlarda yallig‘lanish mediatorlari, driver mutatsiyalar, qo‘shimcha mutatsiyalar va klinik natijalar o‘rtasidagi bog‘liqlikni istiqbolli kuzatuvlar orqali o‘rganish maqsadga muvofiq.

Kelajakdagi klinik tadqiqotlarda molekulyar profil, suyak ko‘migi mikromuhiti va yallig‘lanish ko‘rsatkichlarini integratsiyalash orqali individual xavf stratifikatsiyasini takomillashtirish imkoniyatlarini baholash tavsiya etiladi.

Ushbu tavsiyalar ilmiy sharhdan kelib chiqadigan umumlashtirilgan xulosalar bo‘lib, individual bemor uchun klinik davolash protokoli o‘rnini bosmaydi.

7. FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR (REFERENCES)

Plo I, Vainchenker W. Myeloproliferative Neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 2026;395:788–802. doi:10.1056/NEJMra2507867.

Hasselbalch HC. Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms: Role and Mechanisms of Chronic Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:102412. doi:10.1155/2015/102412.

Tremblay D, et al. Overview of Myeloproliferative Neoplasms: History, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, and Complications. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2021;35(2):159–176. doi:10.1016/j.hoc.2020.12.001.

Pathogenesis and management of high molecular risk myeloproliferative neoplasms. 2025. PubMed Central (PMC). https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11959265/

Mutations, inflammation and phenotype of myeloproliferative neoplasms. 2023. PubMed Central (PMC). https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10239955/

Fleischman AG. The Intricate Dance Between Inflammation and Myeloproliferative Neoplasms: From Origins to Outcomes. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2026;21(1). doi:10.1007/s11899-026-00774-5.

Inflammatory and Immune Microenvironment in Myeloproliferative Neoplasms: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. 2026. PubMed Central (PMC). https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13510916/